

## Procedure for determining a parameter indicating the progress of an extracorporeal blood treatment.

**Publication number:** EP0658352

**Publication date:** 1995-06-21

**Inventor:** GOUX NICOLAS (FR); BENE BERNARD (FR)

**Applicant:** HOSPAL AG (CH)

**Classification:**

- international: **A61M1/16; A61M1/16; (IPC1-7): A61M1/16**

- european: **A61M1/16**

**Application number:** EP19940420340 19941206

**Priority number(s):** FR19930015527 19931217; FR19940003710 19940323

### Also published as:



EP0658352 (A1)

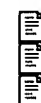
US5567320 (A1)

FR2713937 (A1)

EP0658352 (B1)

CA2138354 (C)

### Cited documents:



EP0547025

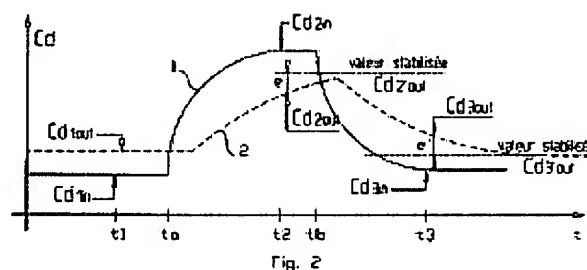
EP0428927

EP0291421

[Report a data error here](#)

### Abstract of EP0658352

A procedure for determining a parameter ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ) indicating the progress of an extracorporeal blood treatment carried out in a blood-treatment apparatus provided with means for circulating the blood of a patient and a treatment liquid on either side of the semi-permeable membrane of a membrane exchanger, comprises the steps of: - successively circulating in the exchanger three treatment liquids having a characteristic  $C_d$  connected with at least one of the parameters indicative of the treatment ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ), the value of the characteristic in the first liquid upstream of the exchanger being different from the value of the characteristic in the second liquid upstream of the exchanger, and the latter being itself different from the value of the characteristic in the third liquid upstream of the exchanger, - measuring in each of the three treatment liquids two values ( $C_{d1in}$ ,  $C_{d1out}$ ;  $C_{d2in}$ ,  $C_{d2out}$ ;  $C_{d3in}$ ,  $C_{d3out}$ ) of the characteristic ( $C_d$ ), respectively upstream and downstream of the exchanger, and - calculating at least one value of at least one parameter indicating the progress of the treatment ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ) on the basis of the measured values of the characteristic ( $C_d$ ) in the first ( $d_1$ ), the second ( $d_2$ ), and the third ( $d_3$ ) treatment liquids.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(11) Numéro de publication : **0 658 352 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt : **94420340.5**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> : **A61M 1/16**

(22) Date de dépôt : **06.12.94**

(30) Priorité : **17.12.93 FR 9315527**  
**23.03.94 FR 9403710**

(43) Date de publication de la demande :  
**21.06.95 Bulletin 95/25**

(84) Etats contractants désignés :  
**BE CH DE ES FR GB IT LI NL**

(71) Demandeur : **HOSPAL AG**  
**Dornacherstrasse 8**  
**CH-4008 Basel (CH)**

(72) Inventeur : **Goux, Nicolas**  
**8 impasse des Trolignes**  
**F-69290 Craonne (FR)**  
Inventeur : **Rene, Bernard**  
**35 rue de la Visina**  
**F-69540 Irigny (FR)**

(74) Mandataire : **Léjeune, Daniel**  
**Hospal Service Brevets,**  
**B.P. 21**  
**F-69881 Meyzieu Cédex (FR)**

(54) **Procédé de détermination d'un paramètre significatif du progrès d'un traitement extracorporel de sang.**

(57) Un procédé de détermination d'un paramètre (Cb, D, K, Kt/V) significatif du progrès d'un traitement extracorporel de sang effectué dans un appareil de traitement de sang muni de moyens pour faire circuler le sang d'un patient et un liquide de traitement de part et d'autre de la membrane semi-perméable d'un échangeur à membrane, comprend les étapes de :

— faire circuler successivement dans l'échangeur trois liquides de traitement ayant une caractéristique Cd liée à au moins un des paramètres significatifs du traitement (Cb, D, K, Kt/V), la valeur de la caractéristique dans le premier liquide en amont de l'échangeur étant différente de la valeur de la caractéristique dans le second liquide en amont de l'échangeur, celle-ci étant elle même différente de la valeur de la caractéristique dans le troisième liquide en amont de l'échangeur,

— mesurer dans chacun des trois liquides de traitement deux valeurs (Cd1in, Cd1out; Cd2in, Cd2out; Cd3in, Cd3out) de la caractéristique (Cd), respectivement en amont et en aval de l'échangeur, et

— calculer au moins une valeur d'au moins un paramètre significatif du progrès du traitement (Cb, D, K, Kt/V) à partir des valeurs mesurées de la caractéristique (Cd) dans le premier (d1) le second (d2) et le troisième (d3) liquides de traitement.

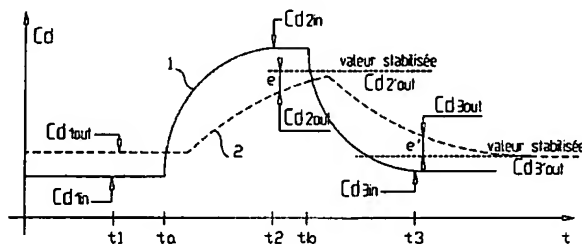


Fig. 2

L'invention concerne un procédé de détermination d'un paramètre significatif du progrès d'un traitement extracorporel de sang, en particulier d'un traitement d'épuration ayant pour but de pallier l'insuffisance rénale, comme l'hémodialyse ou l'hémodiafiltration.

Pour mémoire, l'hémodialyse consiste à faire circuler, de part et d'autre de la membrane semi-perméable d'un échangeur, le sang d'un patient et un liquide de traitement sensiblement isotonique au sang, de sorte que, lors du transfert diffusif qui s'établit au travers de la membrane pour les substances ayant des concentrations différentes de part et d'autre de la membrane, les impuretés du sang (urée, créatinine, etc.) migrent du sang vers le liquide de traitement. La concentration électrolytique du liquide de traitement est aussi généralement choisie pour corriger la concentration électrolytique du sang du patient.

Dans le traitement par hémodiafiltration, au transfert diffusif obtenu par dialyse s'ajoute un transfert convectif par ultrafiltration résultant d'une différence de pression positive créée entre le côté sang et le côté liquide de traitement de la membrane.

Il est du plus grand intérêt de pouvoir déterminer, tout au long d'une séance de traitement, un ou plusieurs paramètres significatifs du progrès du traitement afin de pouvoir, le cas échéant, modifier les conditions du traitement telles qu'elles ont été fixées initialement en vue d'un objectif thérapeutique déterminé.

Les paramètres dont la connaissance permet de suivre le progrès du traitement, c'est-à-dire aussi d'apprécier l'adéquation des conditions de traitement fixées initialement à l'objectif thérapeutique, sont, en particulier, la concentration du sang en un soluté donné (sodium par exemple), ou la dialysance réelle ou la clairance réelle de l'échangeur pour tel ou tel soluté (la dialysance et la clairance représentant le rendement épuratif de l'échangeur) ou la dose de dialyse administrée après un temps  $t$  de traitement, laquelle, d'après les travaux de Sargent et Gotch, peut être assimilée au rapport sans dimension  $Kt/V$ , où  $K$  est la clairance réelle pour l'urée,  $t$  le temps de traitement écoulé, et  $V$  le volume de distribution de l'urée, c'est-à-dire le volume d'eau total du patient (Gotch FA, Sargent SA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney int* 1985 ; 28 : 526-34).

Ces paramètres posent tous le même problème pour leur détermination, qui est de nécessiter la connaissance précise d'une caractéristique physique ou chimique du sang, alors que cette caractéristique ne peut pas, dans la pratique, être obtenue par mesure directe sur un échantillon pour des raisons thérapeutiques, prophylactiques et pécuniaires : d'une part, il est exclu de prélever sur un patient, souvent anémié, les échantillons multiples qui seraient nécessaires pour suivre l'efficacité du traitement au cours de son déroulement ; d'autre part, compte tenu des risques liés à la manipulation d'échantillons de sang éventuellement contaminé, la tendance générale est à éviter de telles manipulations ; enfin, l'analyse d'un échantillon de sang en laboratoire est à la fois coûteuse et relativement longue, ce qui est incompatible avec l'objectif recherché.

Le document EP 0 547 025 décrit un procédé pour la détermination in vivo des paramètres de l'hémodialyse ne nécessitant pas d'effectuer des mesures sur le sang. Selon ce procédé, dont la mise en oeuvre requiert des moyens pour régler la concentration ionique du liquide de dialyse et des moyens pour mesurer la concentration en sodium du liquide de dialyse ou sa conductivité, le transfert électrolytique du liquide de dialyse est mesuré à deux concentrations différentes prédéterminées du liquide de dialyse et la dialysance en est déduite.

Ce procédé nécessite d'exposer le patient à un liquide de dialyse différant sensiblement du liquide de dialyse prescrit pendant le temps nécessaire à la stabilisation de la concentration du liquide de dialyse en aval de l'échangeur, faute de quoi la mesure porte sur un liquide de dialyse de concentration intermédiaire, et tous les calculs faits ultérieurement à partir de cette mesure sont erronés.

Un but de l'invention est de concevoir un procédé du type mentionné ci-dessus grâce auquel les paramètres représentatifs du progrès du traitement puissent être déterminés fréquemment, de façon exacte, et sans pour autant que le patient doive être durablement soumis à des conditions de traitement différentes des conditions prescrites.

Pour atteindre ce but, on prévoit, selon l'invention, un procédé de détermination d'un paramètre ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ) significatif du progrès d'un traitement extracorporel de sang effectué dans un appareil de traitement de sang muni de moyens pour faire circuler le sang d'un patient et un liquide de traitement de part et d'autre de la membrane semi-perméable d'un échangeur à membrane, le procédé comprenant les étapes de :

- faire circuler successivement dans l'échangeur au moins un premier ( $d_1$ ) et un second ( $d_2$ ) liquides de traitement ayant une caractéristique ( $C_d$ ) liée à au moins un des paramètres significatifs du traitement ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ), la valeur de la caractéristique dans le premier liquide ( $d_1$ ) en amont de l'échangeur étant différente de la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide ( $d_2$ ) en amont de l'échangeur,
- mesurer dans chacun des premier ( $d_1$ ) et second ( $d_2$ ) liquides de traitement deux valeurs ( $C_{d1in}$ ,  $C_{d1out}$  ;  $C_{d2in}$ ,  $C_{d2out}$ ) de la caractéristique ( $C_d$ ), respectivement en amont et en aval de l'échangeur, le procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend en outre les étapes de :
- mettre en circulation un troisième ( $d_3$ ) liquide de traitement dans l'échangeur alors que la caractéris-

tique (Cd) dans le second liquide (d2) n'a pas atteint une valeur stable en aval de l'échangeur, la valeur de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3) en amont de l'échangeur étant différente de la valeur de la caractéristique (Cd) dans le second liquide (d2) en amont de l'échangeur,

- mesurer deux valeurs (Cd3in, Cd3out) de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3) respectivement en amont et en aval de l'échangeur, et
- calculer une valeur d'un paramètre significatif du progrès du traitement (Cb, D, K, Kt/V) à partir des valeurs mesurées de la caractéristique (Cd) dans le premier (d1) le second (d2) et le troisième (d3) liquides de traitement.

A l'étape de calcul, au lieu de la valeur mesurée (Cd1in, Cd2in, Cd3in) de la caractéristique (Cd) dans le premier (d1), le second (d2) et le troisième (d3) liquides de traitement, il est possible d'utiliser des valeurs de consigne correspondantes (Cd1in<sub>REF</sub>, Cd2in<sub>REF</sub>, Cd3in<sub>REF</sub>) qui sont fournies avant le début de chaque séance de traitement à une unité de commande pilotant la préparation du liquide de traitement.

Ce procédé présente l'intérêt de permettre une détermination précise des paramètres significatifs du progrès du traitement à partir de mesures effectuées à intervalles de temps rapprochés. De la sorte, le patient n'est exposé que pendant un temps très court à un liquide de traitement différent du liquide de traitement prescrit (par exemple trop riche ou trop pauvre en sodium) et le procédé peut être mis en oeuvre aussi souvent que nécessaire pour un suivi approprié de la séance de traitement.

Selon une caractéristique de l'invention, l'intervalle de temps (t2-ta) entre l'instant (ta), où le second liquide (d2) est mis en circulation dans l'échangeur, et l'instant (t2), où la valeur (Cd2out) de la caractéristique (Cd) dans le second liquide est mesurée en aval de l'échangeur, est choisi tel que la caractéristique (Cd) n'a pas atteint une valeur stable à l'instant (t2) en aval de l'échangeur et l'intervalle de temps (t3-tb) entre l'instant (tb), où le troisième liquide (d3) est mis en circulation dans l'échangeur, et l'instant (t3), où la valeur (Cd3out) de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide est mesurée en aval de l'échangeur, est choisi tel que la caractéristique (Cd) n'a pas atteint une valeur stable à l'instant (t3) en aval de l'échangeur.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les intervalles de temps (t2-ta) et (t3-tb) sont choisis sensiblement égaux et la valeur de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3) est choisie sensiblement égale à la valeur de la caractéristique (Cd) dans le premier liquide (d1). Le liquide de traitement prescrit peut être utilisé comme premier liquide au sens de l'invention.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le procédé comprend en outre l'étape de calculer au moins une deuxième valeur, approchée, d'un même paramètre significatif du traitement (Cb, D, K, Kt/V). Il est alors possible de comparer ces valeurs et d'émettre un signal d'erreur si elles ne vérifient pas une loi prédéfinie. Ceci permet de contrôler qu'aucun événement indésirable n'est venu perturber les conditions de la mesure. Comme exemple de perturbation, on peut mentionner l'augmentation du débit de recirculation du sang dans le système de traitement, qui peut résulter d'un mouvement du patient, ou encore l'injection d'un liquide dans le circuit extracorporel de sang connectant le patient à l'échangeur.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description qui suit. On se reportera aux dessins sur lesquels :

La figure 1 est une représentation schématique partielle d'une installation d'hémodialyse/hémodiafiltration adaptée à la mise en oeuvre du procédé selon l'invention ; et

La figure 2 est un diagramme représentant l'évolution de la conductivité du liquide de traitement en fonction du temps lors de la mise en oeuvre du procédé selon l'invention.

L'installation d'hémodialyse/hémodiafiltration représentée sur la figure 1 comprend un échangeur 1, tel qu'un hémodialyseur ou un hémofiltre, ayant un premier et un second compartiments 2, 3 séparés par une membrane semi-perméable 4.

Le premier compartiment 2 est connecté à un circuit 5 pour circulation extracorporelle de sang et le second compartiment 3 est connecté à un circuit de liquide de dialyse comprenant une canalisation d'alimentation 6 reliant un générateur 7 de liquide de dialyse à une entrée du second compartiment 3 et une canalisation d'évacuation 8 reliant une sortie du second compartiment 3 à un circuit d'eaux usées.

Une première pompe de circulation 9 est disposée sur la canalisation d'alimentation 6 et une seconde pompe 10 est disposée sur la canalisation d'évacuation 8, le débit de cette seconde pompe étant réglé par des moyens non représentés pour être égal au débit de la première pompe. Une pompe d'extraction 11 est connectée à la canalisation d'évacuation 8, en amont de la deuxième pompe 10, pour extraire du circuit de dialyse, le cas échéant, une quantité dosée de liquide usé correspondant à la quantité d'eau plasmatique qui est prélevée au patient par ultrafiltration.

Le générateur 7 de liquide de dialyse comprend deux réservoirs 12, 13 pour solutions concentrées reliés à un réservoir de préparation 14 destiné au mélange dosé de deux solutions concentrées avec de l'eau. Le débit d'écoulement des solutions dans le réservoir de préparation 14 peut être réglé respectivement par deux pompes 15, 16. Les solutions concentrées, qui sont de compositions complémentaires, comprennent en combi-

naison les principaux électrolytes du sang (sodium, potassium, calcium, magnésium, chlorures et bicarbonates). Un dispositif de chauffage 17 et une sonde de conductivité 18 sont disposés dans le réservoir de préparation 14.

L'installation est munie aussi d'un circuit de mesure de caractéristiques du liquide de dialyse permettant d'effectuer, pour chaque caractéristique considérée, une mesure sur le liquide de dialyse frais et une mesure sur le liquide usé au moyen d'une même sonde. A cette fin, le circuit de mesure comprend une première et une seconde lignes secondaires 19, 20 montées en dérivation à l'échangeur 1 entre la ligne d'alimentation 6 et la ligne d'évacuation 8 du circuit de liquide de dialyse, ainsi qu'une ligne de jonction 21, reliant la première à la seconde ligne secondaire, dans laquelle est disposée une cellule de mesure 22 contenant une ou plusieurs sondes de mesure de caractéristiques du liquide de dialyse. La première ligne secondaire 19 est connectée respectivement aux lignes d'alimentation 6 et d'évacuation 8 au moyen de deux vannes trois-voies 23, 24 et la ligne de jonction 21 est connectée à la seconde ligne secondaire 20 au moyen d'une vanne trois-voies 25. Selon la disposition des vannes 23, 24, 25, c'est le liquide de dialyse frais (flèches en trait continu) ou le liquide usé (flèches en trait interrompu) qui circule dans la cellule de mesure 22.

Une unité de calcul et de commande 26 pilote le fonctionnement de l'installation en fonction de valeurs de consigne qui lui sont fournies initialement pour les paramètres du traitement, en particulier, le débit de sang, le débit du liquide de dialyse, le débit d'ultrafiltration, la température et la concentration électrolytique du liquide de dialyse, la durée de la séance de traitement. Dans le cadre spécifique de l'invention, l'unité de commande 26 déclenche, à intervalle régulier, selon une séquence prédéterminée, la prise d'une série de mesures sur le liquide de dialyse. Conformément au procédé décrit plus loin, cette phase de mesure nécessite la production successive de trois liquides de dialyse de conductivités nominales différentes par le générateur de dialyse 7, la bascule des vannes 23, 24, 25 d'une position dans l'autre pour que la cellule de mesure 22 soit irriguée, pour chacun des trois liquides de dialyse, par du liquide frais et du liquide usé, et enfin le séquençement précis des prises de mesure proprement dites.

Dans un but de clarté, on a omis de représenter sur la figure 1 divers composants et accessoires d'une installation d'hémodialyse/hémodiafiltration dont la description n'aiderait pas à l'intelligence de l'invention, tels que, notamment, des moyens de mesure de pression dans les différents circuits et des moyens de mesure de débit Qd du liquide de dialyse et de mesure de débit Quf d'ultrafiltration.

Comme cela a été rappelé plus haut, le principe de l'invention consiste à mesurer certaines caractéristiques du liquide de traitement (liquide de dialyse) afin d'en déduire par le calcul la valeur réelle de caractéristiques correspondantes du sang, ainsi que la valeur réelle de paramètres significatifs de l'efficacité du traitement, liés à ces caractéristiques du sang.

La cellule de mesure 22 peut ainsi contenir une sonde de température, une sonde de conductivité, une électrode de mesure de concentration en tel ou tel soluté, une sonde de pH et de mesure de pression partielle de CO<sub>2</sub>, etc.

Dans la suite on décrira le procédé selon l'invention en prenant l'exemple, qui ne saurait être considéré comme limitatif, d'une mesure de conductivité. On rappelle qu'il existe une excellente corrélation entre la conductivité du liquide de dialyse et sa concentration en substances ionisées, dont le sodium représente la part prépondérante. C'est grâce à cette corrélation qu'il est possible de calculer la concentration réelle (C<sub>bin</sub>) en sodium du sang à l'entrée de l'échangeur à partir de quatre valeurs mesurées de la conductivité du liquide de dialyse (Cd1in, Cd2in, Cd1out, Cd2out, respectivement conductivité à l'entrée et à la sortie de l'échangeur, mesurée lors du passage successif d'un premier et d'un second liquide de dialyse d1, d2 ayant des conductivités différentes), par application de la formule :

$$C_{bin} = \frac{Cd2out \times Cd1in - Cd1out \times Cd2in}{(Cd1in - Cd1out) - (Cd2in - Cd2out)} \quad (1)$$

laquelle est déduite de la formule générale de la dialysance D :

$$D = \frac{-(Qd + Quf) \times (C_{din} - C_{dout})}{C_{bin} - C_{din}} \quad (2)$$

où Qd est le débit de liquide dans le compartiment de l'échangeur connecté au circuit de dialyse, Quf est le débit d'ultrafiltration, C<sub>din</sub> et C<sub>dout</sub> la conductivité/concentration en substances ionisées du liquide de dialyse en amont et en aval de l'échangeur et C<sub>bin</sub>, la concentration en sodium du sang en amont de l'échangeur.

Connaissant la valeur réelle de la concentration C<sub>bin</sub> du sodium dans le sang à l'entrée de l'échangeur, on peut calculer la dialysance réelle D du système au moyen de la formule (2).

Sachant par ailleurs qu'il existe des tables de correspondance entre la dialysance pour le sodium et la clairance pour l'urée, on peut déduire la clairance réelle K de l'échangeur pour l'urée de la dialysance réelle calculée D.

Enfin, à partir de la clairance réelle K, de la durée écoulée du traitement t et du volume V de répartition de l'urée dans le patient (qui dépend du poids moyen, du sexe et de l'âge), on peut calculer la dose de dialyse

administrée Kt/V.

Conformément à l'invention, afin d'éviter de soumettre le patient à des conditions de traitement hors de la normale (liquide de dialyse ayant une conductivité supérieure ou inférieure à la conductivité prescrite) pendant un temps significatif, on effectue trois séries de mesures de conductivité rapprochées sur trois liquides de dialyse d1, d2, d3 de conductivités nominales différentes, les mesures sur le second et le troisième liquides de dialyse d2, d3 en aval de l'échangeur étant prises avant que cette conductivité ne se soit stabilisée. La façon dont les différents paramètres significatifs de l'évolution du traitement peuvent être calculés exactement à partir de mesures prises pendant un état transitoire du liquide de dialyse pour ce qui est de la conductivité va être expliquée maintenant en relation avec la figure 2.

La figure 2 représente deux graphes de la conductivité du liquide de dialyse en fonction du temps, le graphe 1 en trait continu correspond à l'évolution de la conductivité en amont de l'échangeur et le graphe 2 en trait interrompu correspond à l'évolution de la conductivité en aval de l'échangeur.

Conformément à ces graphes, un premier liquide de dialyse d1 de conductivité constante préparé par le générateur 7 est mis en circulation dans l'échangeur 1 jusqu'à un instant  $t_a$ . La conductivité du liquide de dialyse d1, en amont de l'échangeur 1, est, en principe, sensiblement égale à la valeur de consigne correspondante fournie à l'unité de commande 26 avant le début de la séance de traitement.

Le liquide de dialyse d1 est de préférence celui dont la composition électrolytique a été prescrite initialement par le médecin. On remarque que la conductivité en aval du dialyseur est supérieure à la conductivité en amont, ce qui signifie qu'un transfert de substances ionisées se produit dans l'échangeur, du sang vers le liquide de dialyse. Antérieurement à l'instant  $t_a$ , on mesure successivement, grâce au dispositif de mesure représenté sur la figure 1, la conductivité  $Cd1_{in}$  du premier liquide de dialyse en amont de l'échangeur 1, puis la conductivité  $Cd1_{out}$  en aval de l'échangeur, cette seconde mesure étant prise à l'instant  $t_1$ . Les valeurs mesurées  $Cd1_{in}$  et  $Cd1_{out}$  sont mises en mémoire dans une mémoire de l'unité de commande et de calcul 26.

Le générateur 7 de liquide de dialyse est programmé ensuite pour produire, pendant une courte période de temps  $t_b - t_a$  (deux minutes par exemple), un second liquide de dialyse d2 différant du premier liquide de dialyse d1 par une conductivité nominale plus élevée, également constante. La conductivité du liquide de dialyse d2, en amont de l'échangeur 1, est, en principe, sensiblement égale à la valeur de consigne correspondante  $Cd2_{in_{REF}}$  fournie à l'unité de commande 26 avant le début de la séance de traitement. Ce qui circule alors dans le circuit de dialyse est pour un temps un mélange du premier et du second liquides de dialyse d1, d2, où la proportion du premier diminue graduellement, ce que traduisent les graphes par une courbe ascendante s'aplatissant rapidement pour tendre vers une asymptote horizontale. On remarque que la conductivité en amont du dialyseur (graphe 1) se stabilise rapidement, avant l'instant  $t_b$ , alors que la conductivité en aval de l'échangeur (graphe 2) tend plus lentement vers une valeur constante, qu'elle n'a pas atteinte à l'instant  $t_b$ . Cela est dû au fait que la conductivité en aval de l'échangeur ne cesse pas d'évoluer aussi longtemps que l'échangeur n'a pas été totalement purgé du mélange résultant de la mise en circulation du second liquide de dialyse et aussi longtemps que les phénomènes de transfert diffusifs n'ont pas atteint un régime d'équilibre dans l'échangeur.

On remarque aussi, dans la portion ascendante des graphes, que la conductivité du liquide de dialyse à l'entrée de l'échangeur est supérieure à la conductivité du liquide de dialyse à la sortie de l'échangeur, ce qui traduit le fait qu'un transfert diffusif de substances ionisées a lieu cette fois du liquide de dialyse vers le sang.

Antérieurement à l'instant  $t_b$ , on mesure successivement, au moyen du dispositif de mesure représenté sur la figure 1, la conductivité  $Cd2_{in}$  du second liquide de dialyse en amont de l'échangeur 1, puis la conductivité  $Cd2_{out}$  en aval de l'échangeur, cette seconde mesure étant prise à l'instant  $t_2$ . Il existe une différence entre la valeur de la conductivité  $Cd2_{out}$  mesurée en aval de l'échangeur 1 et ce qui serait la valeur exacte ou stabilisée  $Cd2'_{out}$  de la conductivité du second liquide de dialyse d2 en aval de l'échangeur si le second liquide de dialyse d2 était mis en circulation suffisamment longtemps dans le circuit de liquide de dialyse, ce qui, pour les raisons mentionnées plus haut, est indésirable. Les valeurs mesurées  $Cd2_{in}$  et  $Cd2_{out}$  sont mises en mémoire dans une mémoire de l'unité de commande et de calcul 26.

A partir de l'instant  $t_b$ , le générateur de liquide de dialyse 7 est programmé pour produire un troisième liquide de dialyse d3 ayant une conductivité nominale constante inférieure à la conductivité du second liquide de dialyse d2. La conductivité du liquide de dialyse d3, en amont de l'échangeur 1, est en principe, sensiblement égale à la valeur de consigne correspondante  $Cd3_{in_{REF}}$  fournie à l'unité de commande 26 avant le début de la séance de traitement. Il circule alors pour un temps dans le circuit de dialyse un mélange du second et du troisième liquide de dialyse d2, d3, où la proportion du troisième liquide de dialyse d3 augmente rapidement, ce que traduisent les graphes par une courbe descendante s'aplatissant pour tendre vers une asymptote horizontale correspondant à la valeur de la conductivité du troisième liquide de dialyse d3 respectivement en amont (graphe 1) et en aval (graphe 2) de l'échangeur. Pour les mêmes raisons que lors de la phase de cir-

culation du deuxième liquide de dialyse, la conductivité en amont de l'échangeur se stabilise plus vite que la conductivité en aval de l'échangeur pour finir par atteindre la valeur de la conductivité du troisième liquide de dialyse d3. On remarque que, peu après l'instant  $t_b$  il se produit un renversement du sens du transfert diffusif des substances ionisées dans l'échangeur, ces substances migrant à nouveau du sang vers le liquide de dialyse.

Lorsque la conductivité en amont de l'échangeur est stabilisée et alors que la conductivité en aval de l'échangeur décroît toujours, on mesure successivement la valeur de ces conductivités, respectivement  $Cd3in$  et  $Cd3out$ , la mesure de la conductivité en aval de l'échangeur étant prise à l'instant  $t_3$  et cette valeur différant de la valeur stabilisée  $Cd3out$  (conductivité du troisième liquide de dialyse d3) d'une quantité  $e'$ . Les valeurs mesurées  $Cd3in$  et  $Cd3out$  sont mises en mémoire dans une mémoire de l'unité de commande et de calcul.

À l'issue de l'étape de prise de mesures qui vient d'être décrite, l'unité de commande et de calcul a donc en mémoire six valeurs mesurées  $Cd1in$ ,  $Cd1out$ ,  $Cd2in$ ,  $Cd2out$ ,  $Cd3in$ ,  $Cd3out$ , qui ne sont pas directement exploitables par application de la formule 1, laquelle n'est exacte que pour les valeurs de conductivité stabilisées.

Selon l'invention, pour calculer la concentration  $C_{bin}$  du sang en sodium en amont de l'échangeur ou la dialysance réelle  $D$  du système, on part de l'observation que les quantités  $e$ ,  $e'$  ne dépendent que de trois facteurs : l'amplitude de la perturbation ( $Cd2in - Cd1in$ ,  $Cd3in - Cd2in$ ) induite dans le système par la mise en circulation du second liquide de dialyse d2 et du troisième liquide de dialyse d3 ; l'instant de la mesure ( $t_2$ ,  $t_3$ ) par rapport au début de la perturbation ( $t_a$ ,  $t_b$ ) et la constante de temps  $\theta$  du système, qui dépend des débits du liquide de dialyse et du sang, de la surface de la membrane 4 et du coefficient de diffusion de la membrane pour le soluté considéré, ici le sodium.

C'est ainsi qu'en choisissant deux perturbations dont les amplitudes soient égales en valeur absolue, ainsi que des intervalles de temps entre le début de chaque perturbation et la mesure correspondante qui soient égaux ( $t_2 - t_a = t_3 - t_b$ ), on est assuré que les quantités  $e$  et  $e'$  sont égales, de sorte que, par application de la formule (2), le calcul de  $C_{bin}$  ou de  $D$  se fera simplement par la résolution de trois équations à trois inconnues,  $C_{bin}$ ,  $D$  et  $e$ , les débits de liquide de dialyse et d'ultrafiltration  $Q_d$  et  $Q_{uf}$  étant connus par ailleurs. D'autres paramètres significatifs du progrès de la séance de dialyse, tels que la clairance  $K$  ou la dose de dialyse  $Kt/V$  seront déduits immédiatement du calcul de la concentration réelle du sodium dans le sang  $C_{bin}$  ou de la dialysance réelle  $D$ .

À titre d'exemple, le système d'équations mentionné plus haut peut être mis sous la forme suivante :

$$C_{bin} = \frac{Cd1out - (1 - A) \times Cd1in}{A}$$

$$D = (Q_d + Q_{uf}) \times A$$

$$\text{où } A = 1 - \frac{(2 \times Cd1out - Cd2out - Cd3out)}{2 \times Cd1in - Cd2in - Cd3in}$$

Par ailleurs, selon l'invention, on calcule plusieurs valeurs du même paramètre de façon à vérifier si une perturbation accidentelle est intervenue pendant l'étape de prise de mesures décrite plus haut. Par exemple, on peut calculer trois valeurs de la dialysance  $D$ , une première valeur exacte  $D_0$  en fonction des six mesures de conductivité, une seconde valeur approchée  $D_1$  en fonction de  $Cd1in$ ,  $Cd1out$ ,  $Cd2in$ ,  $Cd2out$  et une troisième valeur approchée  $D_2$  en fonction de  $Cd2in$ ,  $Cd2out$ ,  $Cd3in$ ,  $Cd3out$ . Ensuite, on contrôle si les trois valeurs ainsi calculées obéissent à une ou plusieurs lois prédéfinies telles que :  $D_0$  inférieur ou égal à  $D_1$  et  $D_1$  inférieur ou égal à  $D_2$ , ou encore la différence  $D_0 - D_1$  est égale ou sensiblement égale à la différence  $D_1 - D_2$ . Dans le cas où une de ces lois ne serait pas respectée, un signal d'erreur est émis.

L'invention qui vient d'être décrite est susceptible de variantes, à la fois en ce qui concerne l'étape de prise de mesures proprement dite (choix de la valeur de la conductivité nominale des différents liquides de dialyse, c'est-à-dire aussi amplitude et sens de la perturbation induite dans le système, et choix de l'instant où les mesures sont prises en fonction du début des perturbations successives) et façon dont les paramètres significatifs du déroulement du traitement sont calculés à partir des valeurs de conductivité mesurées.

En ce qui concerne le choix du sens de l'échelon de conductivité entre deux liquides de dialyse mis en circulation successivement, toutes les combinaisons sont possibles. À titre d'exemple :

La valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le premier liquide d1 est choisie inférieure à la valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le second liquide d2, laquelle est elle-même choisie inférieure à la valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le troisième liquide d3.

La valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le premier liquide d1 est choisie supérieure à la valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le second liquide d2, laquelle est elle-même choisie supérieure à la valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le troisième liquide d3.

La valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le premier liquide d1 est choisie inférieure à la valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le second liquide d2, laquelle est elle-même choisie inférieure à la valeur de la caractéristique  $Cd$  dans le troisième liquide d3.

téristique Cd dans le second liquide d2, laquelle est elle-même choisie supérieure à la valeur de la caractéristique Cd dans le troisième liquide d3.

La valeur de la caractéristique Cd dans le premier liquide d1 est choisie supérieure à la valeur de la caractéristique Cd dans le second liquide d2, laquelle est elle-même choisie inférieure à la valeur de la caractéristique Cd dans le troisième liquide d3.

La valeur de la caractéristique Cd dans le second liquide d2 en amont de l'échangeur est choisie inférieure ou supérieure à la valeur de la caractéristique Cd dans le premier liquide d1 en amont de l'échangeur, en fonction du signe de la différence (Cd1in-Cdout1) entre les valeurs mesurées de la caractéristique Cd dans le premier liquide d1 en amont et en aval de l'échangeur.

La valeur de la caractéristique Cd dans le troisième liquide d3 en amont de l'échangeur est choisie inférieure ou supérieure à la valeur de la caractéristique Cd dans le second liquide d2 en amont de l'échangeur, en fonction du signe de la différence (Cd1in-Cdout1) entre les valeurs mesurées de la caractéristique Cd dans le premier liquide d1 en amont et en aval de l'échangeur et/ou en fonction du signe de la différence (Cd1in2-Cdout2) entre les valeurs mesurées de la caractéristique Cd dans le second liquide d2 en amont et en aval de l'échangeur.

La valeur de la caractéristique Cd dans le troisième liquide d3 en amont de l'échangeur est choisie en fonction d'une valeur approchée de la concentration en sodium dans le sang Cb', calculée en fonction des valeurs mesurées Cd1in, Cd1out, Cd2in, Cd2out sur les premier et second liquides de dialyse d1, d2 : par exemple, la valeur de la caractéristique Cd est choisie égale ou très différente de Cb'.

Dans tout les exemples précités, le premier liquide de dialyse peut être le liquide de dialyse prescrit pour le traitement. A l'exception des deux premiers exemples, le troisième liquide de dialyse peut être choisi sensiblement identique au liquide de dialyse prescrit pour le traitement.

En ce qui concerne l'amplitude des échelons de conductivité (Cd2in-Cd1in, Cd3in-Cd2in) et la durée des intervalles de temps entre le début de chaque perturbations et l'instant de la mesure correspondante (t2-ta, t3-tb), toutes les combinaisons sont encore possibles, pourvu que ces échelons et ces intervalles soient suffisamment importants pour que les valeurs mesurées soient significatives.

A titre d'exemple, les deux échelons de conductivité et/ou les deux intervalles de mesures peuvent être choisis pour que, bien que respectivement d'amplitudes et/ou de durées différentes, les quantités e et e' soient sensiblement égales, auquel cas la méthode de calcul exposée plus haut est applicable.

S'il résultait au contraire que, par suite de ces choix, les quantités e et e' ne soient pas égales, une méthode de calcul pourrait consister à mesurer la valeur stabilisée Cd3'out du troisième liquide de dialyse d3 en aval de l'échangeur, à calculer e' = Cd3out-Cd3'out, puis à calculer e en fonction de e', grâce à quoi la valeur stabilisée du deuxième liquide de dialyse d2 en aval de l'échangeur, inaccessible à la mesure, pourrait être calculée. On disposerait alors de trois couples de valeurs mesurées/calculées de la conductivité des trois liquides de dialyse utilisables deux à deux dans l'équation (1). Une autre méthode de calcul consiste à résoudre le système d'équations suivant :

$$C_{bin} = \frac{Cd1out - (1 - A) \times Cd1in}{A}$$

$$D = (Q_d + Q_{uf}) \times A$$

où

$$A = 1 - \frac{(2 \times Cd1out - Cd2'out - Cd3'out)}{(2 \times Cd1in - Cd2in - Cd3in)}$$

$$Cd1out = (1 - A) Cd1in + AC_{bin}$$

$$Cd2'out = Cd2out + e$$

$$= Cd1out + (1 - A)(Cd2in - Cd1in)(1 - \exp(ta - t2)/\theta)$$

50

$$Cd3'out = Cd3out - e'$$

$$= Cd1out + (1 - A)(Cd2in - Cd1in)(1 - \exp(ta - t3)/\theta) + (1 - A)(Cd3in - Cd2in)(1 - \exp(tb - t3)/\theta)$$

55



$\theta$  étant la constante de temps du système, qui, comme cela a été mentionné plus haut, dépend des débits du liquide de dialyse et du sang, de la surface de la membrane 4 et du coefficient de diffusion de la membrane pour le soluté considéré.

L'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits et elle est susceptible de variantes. Par exemple, dans les étapes de calcul du procédé, qui font intervenir la valeur de la conductivité des liquides de dialyse  $d_1$ ,  $d_2$ ,  $d_3$  en amont du dialyseur, il est possible d'utiliser, au lieu de valeurs mesurées  $Cd_{1in}$ ,  $Cd_{2in}$ ,  $Cd_{3in}$ , les valeurs de consigne correspondantes  $Cd_{1in_{REF}}$ ,  $Cd_{2in_{REF}}$ ,  $Cd_{3in_{REF}}$  qui sont fournies à l'unité de commande 26 avant le début de chaque séance de traitement.

On comprendra aussi que le procédé selon l'invention peut être mis en oeuvre sur d'autres installations que l'installation décrite ci-dessus. Le générateur de liquide de dialyse pourrait être un générateur en ligne. De même, au lieu d'utiliser une même sonde pour prendre des mesures à la fois sur le liquide de dialyse frais et sur le liquide usé, on pourrait disposer une sonde en amont de l'échangeur et une sonde en aval.

## 15 Revendications

1. Procédé de détermination d'un paramètre ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ) significatif du progrès d'un traitement extracorporel de sang effectué dans un appareil de traitement de sang muni de moyens pour faire circuler le sang d'un patient et un liquide de traitement de part et d'autre de la membrane (4) semi-perméable d'un échangeur à membrane (1),

le procédé comprenant les étapes de :

- faire circuler successivement dans l'échangeur au moins un premier ( $d_1$ ) et un second ( $d_2$ ) liquides de traitement ayant une caractéristique ( $C_d$ ) liée à au moins un des paramètres significatifs du traitement ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ), la valeur de la caractéristique dans le premier liquide ( $d_1$ ) en amont de l'échangeur étant différente de la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide ( $d_2$ ) en amont de l'échangeur,
- mesurer dans chacun des premier ( $d_1$ ) et second ( $d_2$ ) liquides de traitement deux valeurs ( $Cd_{1in}$ ,  $Cd_{1out}$ ;  $Cd_{2in}$ ,  $Cd_{2out}$ ) de la caractéristique ( $C_d$ ), respectivement en amont et en aval de l'échangeur ; le procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend en outre les étapes de :
- mettre en circulation un troisième ( $d_3$ ) liquide de traitement dans l'échangeur alors que la caractéristique ( $C_d$ ) du second liquide ( $d_2$ ) n'a pas atteint une valeur stable en aval de l'échangeur, la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le troisième liquide ( $d_3$ ) en amont de l'échangeur étant différente de la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide ( $d_2$ ) en amont de l'échangeur,
- mesurer deux valeurs ( $Cd_{3in}$ ,  $Cd_{3out}$ ) de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le troisième liquide ( $d_3$ ) respectivement en amont et en aval de l'échangeur, et
- calculer au moins une valeur d'au moins un paramètre significatif du progrès du traitement ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ) à partir des valeurs mesurées de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le premier ( $d_1$ ) le second ( $d_2$ ) et le troisième ( $d_3$ ) liquides de traitement.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

- l'intervalle de temps ( $t_2 - t_a$ ) entre l'instant ( $t_a$ ), où le second liquide ( $d_2$ ) est mis en circulation dans l'échangeur, et l'instant ( $t_2$ ), où la valeur ( $Cd_{2out}$ ) de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide est mesurée en aval de l'échangeur, est choisi tel que la caractéristique ( $C_d$ ) n'a pas atteint une valeur stable à l'instant ( $t_2$ ) en aval de l'échangeur et
- l'intervalle de temps ( $t_3 - t_b$ ) entre l'instant ( $t_b$ ), où le troisième liquide ( $d_3$ ) est mis en circulation dans l'échangeur, et l'instant ( $t_3$ ), où la valeur ( $Cd_{3out}$ ) de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le troisième liquide est mesurée en aval de l'échangeur, est choisi tel que la caractéristique ( $C_d$ ) n'a pas atteint une valeur stable à l'instant ( $t_3$ ) en aval de l'échangeur.

3. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, en amont de l'échangeur, la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le premier liquide ( $d_1$ ) est choisie inférieure à la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide ( $d_2$ ), laquelle est elle-même choisie inférieure à la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le troisième liquide ( $d_3$ ).

4. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, en amont de l'échangeur, la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le premier liquide ( $d_1$ ) est choisie supérieure à la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide ( $d_2$ ), laquelle est elle-même choisie supérieure à la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le troisième liquide ( $d_3$ ).

5. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, en amont de l'échangeur, la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le premier liquide ( $d_1$ ) est choisie inférieure à la valeur de la caractéristique ( $C_d$ ) dans le second liquide ( $d_2$ ), laquelle est elle-même choisie supérieure à la valeur de la caractéristique

(Cd) dans le troisième liquide (d3).

6. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que, en amont de l'échangeur, la valeur de la caractéristique (Cd) dans le premier liquide (d1) est choisie supérieure à la valeur de la caractéristique (Cd) dans le second liquide (d2), laquelle est elle-même choisie inférieure à la valeur de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3).

7. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la valeur de la caractéristique (Cd) dans le second liquide (d2) en amont de l'échangeur est choisie inférieure ou supérieure à la valeur de la caractéristique (Cd) dans le premier liquide (d1) en amont de l'échangeur, en fonction du signe de la différence (Cdin1-Cdout1) entre les valeurs mesurées de la caractéristique (Cd) dans le premier liquide (d1) en amont et en aval de l'échangeur.

8. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la valeur de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3) en amont de l'échangeur est choisie inférieure ou supérieure à la valeur de la caractéristique (Cd) dans le second liquide (d2) en amont de l'échangeur, en fonction du signe de la différence (Cdin1-Cdout1) entre les valeurs mesurées de la caractéristique (Cd) dans le premier liquide (d1) en amont et en aval de l'échangeur et/ou en fonction du signe de la différence (Cdin2-Cdout2) entre les valeurs mesurées de la caractéristique (Cd) dans le second liquide (d2) en amont et en aval de l'échangeur.

9. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la valeur de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3) en amont de l'échangeur est choisie en fonction d'une valeur approchée de la concentration en sodium dans le sang (Cb'), calculée en fonction des valeurs mesurées (Cd1in, Cd1out, Cd2in, Cd2out) sur les premier et second liquides de dialyse (d1, d2).

10. Procédé selon une des revendications 5 à 8, caractérisé en ce que, en amont de l'échangeur, la valeur de la caractéristique (Cd) dans le troisième liquide (d3) est choisie sensiblement égale à la valeur de la caractéristique (Cd) dans le premier liquide (d1).

11. Procédé selon une des revendications 2 à 10, caractérisé en ce que les intervalles de temps (t2-ta) et (t3-tb) sont choisis sensiblement égaux.

12. Procédé selon une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend en outre l'étape de calculer au moins une deuxième valeur du paramètre significatif du traitement (Cb, D, K, Kt/V).

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il comprend en outre les étapes de

- comparer au moins deux valeurs du paramètre significatif du traitement (Cb, D, K, Kt/V) ; et
- émettre un signal d'erreur si les valeurs du paramètre significatif du traitement (Cb, D, K, Kt/V) ne vérifient pas une loi prédéfinie.

14. Procédé selon une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la caractéristique du liquide de traitement (d) qui est mesurée est la conductivité ou la concentration en sodium (Cd) et le paramètre significatif du traitement qui est calculé est la concentration du sodium (Cb) dans le sang en amont de l'échangeur.

15. Procédé selon les revendications 10, 11 et 14 caractérisé en ce que la concentration du sodium (Cb) dans le sang en amont de l'échangeur est calculée selon la formule :

$$Cb = \frac{Cd1out - (1 - A) \times Cd1in}{A}$$

où  $A = 1 - \frac{(2 \times Cd1out - Cd2out - Cd3out)}{(2 \times Cd1in - Cd2in - Cd3in)}$

16. Procédé selon une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la caractéristique du liquide de traitement (d) qui est mesurée est la conductivité ou la concentration en sodium (Cd) et le paramètre significatif du traitement qui est calculé est la dialysance (D).

17. Procédé selon les revendications 10, 11 et 16 caractérisé en ce que la dialysance (D) est calculée selon la formule :

$$D = (Qd + Qu_f) \times A$$

où

Qd est le débit du liquide de dialyse,

Qu<sub>f</sub> est le débit d'ultrafiltration, et

$A = 1 - \frac{(2 \times Cd1out - Cd2out - Cd3out)}{(2 \times Cd1in - Cd2in - Cd3in)}$

18. Procédé selon une des revendications 16 ou 17, caractérisé en ce que la clairance (K) pour un métabolite du sang (urée, créatinine, etc.) est déduite de la dialysance (D) à partir d'une table de correspondance préalablement établie.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que le paramètre significatif du traitement qui est calculé est la dose de dialyse (Kt/V), où t est le temps de traitement écoulé et V est le volume d'eau total du patient.

20. Procédé selon une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce que, à l'étape de calculer au moins

## EP 0 658 352 A1

une valeur d'au moins un paramètre significatif du progrès du traitement ( $C_b$ ,  $D$ ,  $K$ ,  $Kt/V$ ), au lieu de la valeur mesurée  $Cd1_{in}$ ,  $Cd2_{in}$ ,  $Cd3_{in}$  de la caractéristique ( $Cd$ ) dans le premier ( $d1$ ), le second ( $d2$ ) et le troisième ( $d3$ ) liquides de traitement, on utilise des valeurs de consigne correspondantes  $Cd1_{in_{REF}}$ ,  $Cd2_{in_{REF}}$ ,  $Cd3_{in_{REF}}$  qui sont fournies avant le début de chaque séance de traitement à une unité de commande (26) pilotant la préparation du liquide de traitement.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

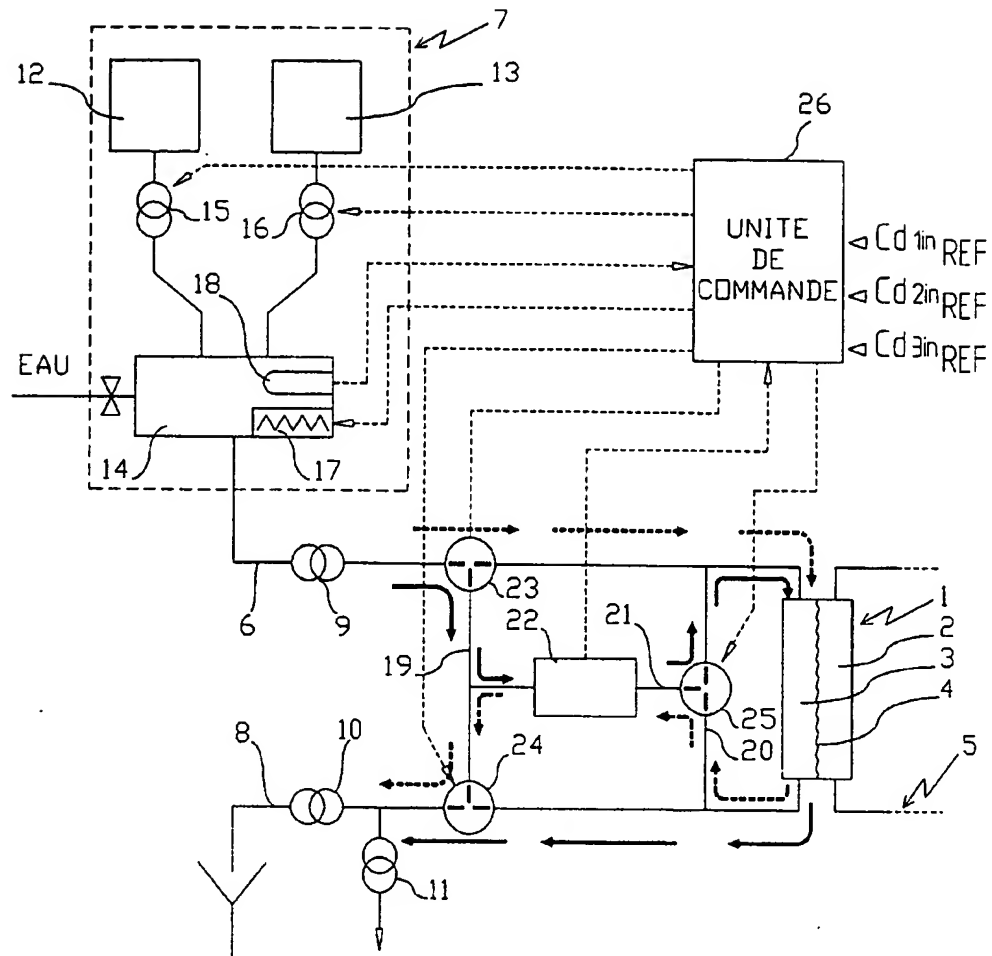


Fig. 1

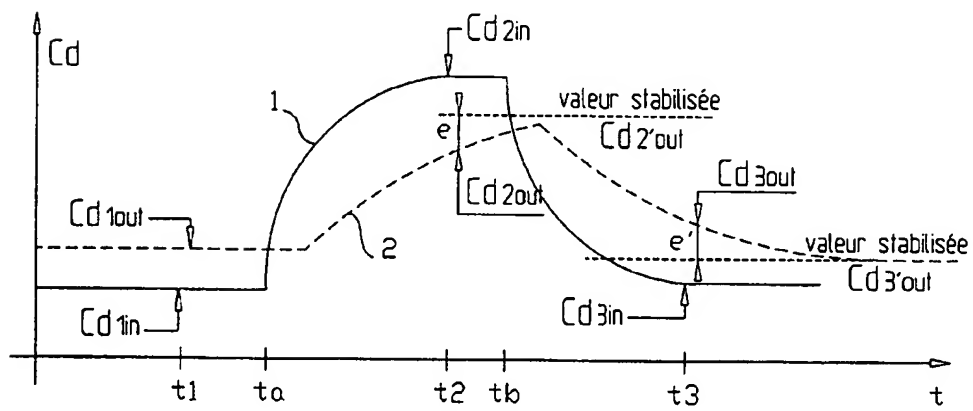


Fig. 2



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 94 42 0340

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A,D	EP-A-0 547 025 (GAMBRO AB) * colonne 3, ligne 43 - colonne 4, ligne 2; revendications *	1	A61M1/16
A	EP-A-0 428 927 (FRESENIUS AG) * page 3, ligne 15 - page 4, ligne 28 *	1	
A	EP-A-0 291 421 (HOSPAL INDUSTRIE) * revendications 1,5 *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61M
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 6 Avril 1995	Examinateur Villeneuve, J-M
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : arrière-plan technologique  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EP 0 FORM 1530 (04/92) (P0402)

## PROCESS AND DEVICE FOR DETERMINING HEMODIALYSIS PARAMETERS

**Publication number:** WO9832476

**Publication date:** 1998-07-30

**Inventor:** GOLDAU RAINER (DE)

**Applicant:** FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH (DE);  
GOLDAU RAINER (DE)

**Classification:**

- **International:** **A61M1/14; A61M1/16; A61M1/14; A61M1/16; (IPC1-7):**  
A61M1/16

- **European:** A61M1/16

**Application number:** WO1998EP00326 19980122

**Priority number(s):** DE19971002442 19970124

**Also published as:**

EP0894013 (A1)  
US6187199 (B1)  
EP0894013 (A0)  
EP0894013 (B1)  
ES2217539T (T3)

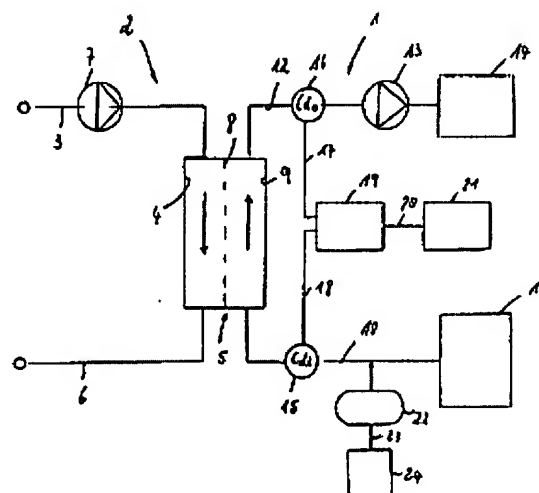
**Cited documents:**

EP0291421  
EP0547025  
EP0528437  
EP0428927  
EP0658352  
more >>

**Report a data error here**

### Abstract of **WO9832476**

A process is disclosed for determining hemodialysis parameters during an extra-corporeal blood treatment. The blood to be treated flows in an extra-corporeal circuit (2) through the blood chamber of a dialyser (5) subdivided by a semipermeable membrane into a blood chamber (4) and a dialysis liquid chamber (9). The dialysis liquid flows in a dialysis liquid path through the dialysis liquid chamber (9) of the dialyser (5). The disclosed process enables hemodialysis parameters to be determined even when a state of static equilibrium is not yet attained. The disclosed process is based on the determination of the response of the dialyser (5) to a Dirac pulse as input signal (pulse response) from the variation in time of the physical or chemical characteristic values of the dialysis liquid upstream and downstream of the dialyser (5). The hemodynamic parameter is then determined from the pulse response of the dialyser (5).



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



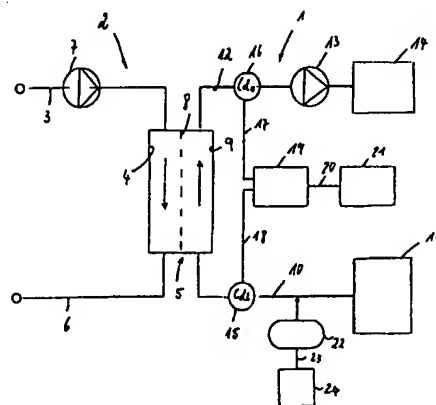
<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61M 1/16</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/32476</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 30. Juli 1998 (30.07.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/00326  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 22. Januar 1998 (22.01.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 02 442.4      24. Januar 1997 (24.01.97)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> FRESNIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Gluckensteinweg 5, D-61350 Bad Homburg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GOLDAU, Rainer [DE/DE]; Maidbronner Strasse 13, D-97222 Rimpfing (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> OPPERMANN, Frank usw.; John-F.-Kennedy-Strasse 4, D-65189 Wiesbaden (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

**(54) Title:** PROCESS AND DEVICE FOR DETERMINING HEMODIALYSIS PARAMETERS

**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON PARAMETERN DER HÄMODIALYSE UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES VERFAHRENS

**(57) Abstract**

A process is disclosed for determining hemodialysis parameters during an extra-corporeal blood treatment. The blood to be treated flows in an extra-corporeal circuit (2) through the blood chamber of a dialyser (5) subdivided by a semipermeable membrane into a blood chamber (4) and a dialysis liquid chamber (9). The dialysis liquid flows in a dialysis liquid path through the dialysis liquid chamber (9) of the dialyser (5). The disclosed process enables hemodialysis parameters to be determined even when a state of static equilibrium is not yet attained. The disclosed process is based on the determination of the response of the dialyser (5) to a Dirac pulse as input signal (pulse response) from the variation in time of the physical or chemical characteristic values of the dialysis liquid upstream and downstream of the dialyser (5). The hemodynamic parameter is then determined from the pulse response of the dialyser (5).



**(57) Zusammenfassung**

Es wird ein Verfahren zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse während einer extrakorporalen Blutbehandlung beschrieben, bei der das zu behandelnde Blut in einem extrakorporalen Kreislauf (2) die Blutkammer eines durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer (4) und eine Dialysierflüssigkeitskammer (9) unterteilten Dialysators (5) durchströmt und Dialysierflüssigkeit in einem Dialysierflüssigkeitsweg die Dialysierflüssigkeitskammer (9) des Dialysators (5) durchströmt. Nach dem erfindungsgemässen Verfahren kann der Parameter der Hämodialyse auch dann bestimmt werden, wenn sich ein stationärer Gleichgewichtszustand noch nicht eingestellt hat. Das erfindungsgemässe Verfahren beruht auf der Bestimmung der Antwort der Dialysators (5) auf einen Diracstoss als Eingangssignal (Stossantwort) aus dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngrösse der Dialysierflüssigkeit stromauf und stromab des Dialysators (5). Aus der Stossantwort des Dialysators (5) wird dann der hämodynamische Parameter ermittelt.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



## Verfahren zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

### Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse während einer extrakorporalen Blutbehandlung sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Eine wesentliche Aufgabe der Nieren des Menschen liegt in der Absonderung harnpflichtiger Stoffe aus dem Blut und der Regelung der Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung. Die Hämodialyse stellt ein Behandlungsverfahren zur Kompensation von Fehlfunktionen der Nieren bezüglich der Entfernung der harnpflichtigen Stoffe und der Einstellung der Elektrolyt-Konzentration im Blut dar.

Das Blut wird bei der Hämodialyse in einem extrakorporalen Kreislauf durch die Blutkammer eines Dialysators geleitet, die über eine semipermeable Membran von einer Dialysierflüssigkeitskammer getrennt ist. Die Dialysierflüssigkeitskammer wird von einer die Blutelektrolyte in einer bestimmten Konzentration enthaltenen Dialysierflüssigkeit durchströmt. Die Stoffkonzentration ( $c_d$ ) der Dialysierflüssigkeit entspricht der Konzentration des Blutes eines Gesunden. Während der Behandlung wird das Blut des Patienten und die Dialysierflüssigkeit an beiden Seiten der Membran im allgemeinen im Gegenstrom mit einer vorgegebenen Flußrate ( $Q_b$  bzw.  $Q_d$ ) vorbeigeführt. Die harnpflichtigen Stoffe diffundieren durch die Membran von der Blutkammer in die Kammer für Dialysierflüssigkeit, während gleichzeitig im Blut und in der Dialysierflüssigkeit vorhandene Elektrolyte von der Kammer höherer Konzentration zur Kammer niedrigerer Konzentration diffundieren. Durch Anlegen eines Transmembrandrucks kann der Stoffwechsel zusätzlich beeinflusst werden.

Um das Blutbehandlungsverfahren optimieren zu können, ist die Bestimmung von Parametern der Hämodialyse während der extrakorporalen Blutbehandlung (in-vivo) notwendig. Von Interesse ist insbesondere der Wert für die Austauschleistung des Dialysators, die durch die sogenannte "Clearance" bzw. "Dialysance D" dargestellt wird.

Als Clearance für einen bestimmten Stoff K wird dasjenige virtuelle (errechnete) Blutvolumen bezeichnet, das pro Minute unter definierten Bedingungen im Dialysator vollkommen von einem bestimmten Stoff befreit wird. Die Dialysance ist ein weiterer Begriff zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit eines Dialysators, bei dem die Konzentration der eliminierten Substanz in der Dialysierflüssigkeit berücksichtigt wird. Neben diesen Parametern zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit des Dialysators sind noch andere Parameter von Bedeutung, wie die Werte des wäßrigen Anteils des Blutes, des Blutvolumens und der Bluteingangskonzentration etc..

Die meßtechnisch-mathematische Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren und die Bestimmung der vorgenannten Parameter der Dialyse ist relativ komplex. Hinsichtlich der Berechnungsgrundlagen wird auf Sargent., J.A., Gotch. F.A.,: Principles and biophysics of dialysis, in: Replacement of Renal Function by Dialysis, W. Drukker, F.M. Parsons, J.F. Maher (Hrsg). Nijhoff, Den Haag 1983 verwiesen.

Die Dialysance bzw. die Clearance kann für einen gegebenen Elektrolyten, beispielsweise Natrium, bei einer Ultrafiltrationsrate von Null wie folgt bestimmt werden. Die Dialysance D ist gleich dem Verhältnis zwischen dem blutseitigen Massentransport für diesen Elektrolyten ( $Q_b \times (c_{bi} - c_{bo})$ ) und der Konzentrationsdifferenz dieses Elektrolyten zwischen dem Blut und der Dialysierflüssigkeit am jeweiligen Eingang des Dialysators ( $c_{bi} - c_{di}$ ).

$$D = Q_b \cdot \frac{c_{bi} - c_{bo}}{c_{bi} - c_{di}} \quad (1)$$

Aus Gründen der Massenbilanz gilt:

$$Q_b \cdot (c_{bi} - c_{bo}) = -Q_d \cdot (c_{di} - c_{do}) \quad (2)$$

Aus den beiden oben genannten Gleichungen (1) und (2) folgt:

$$D = Q_d \cdot \frac{c_{di} - c_{do}}{c_{bi} - c_{di}} \quad (3)$$

Dabei bedeuten in (1) bis (3):

$Q_b$  = effektiver Blutfluß

$Q_d$  = Dialysierflüssigkeitsfluß

$c_b$  = Stoffkonzentration im Blut

$c_d$  = Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit

$i$  = Eingang des Dialysators

$o$  = Ausgang des Dialysators

Der effektive Blutfluß ist der Fluß des Blutanteils, in dem die zu entfernenden Stoffe gelöst sind, d.h., er bezieht sich auf das (wäßrige) Lösungsvolumen für diesen Stoff. Je nach Stoff kann das der Plasmawasserfluß oder der Blutwasserfluß, d.h. der gesamte Wasseranteil im Vollblut sein.

Die bekannten Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse basieren auf den obigen Überlegungen. Dabei besteht das Bestreben, ohne einen direkten Meßeingriff in die Blutseite auszukommen, da dieser nämlich eine nicht unerhebliche Gefahrenquelle darstellt. Die zu bestimmenden Größen müssen daher allein aus dialysatseitigen Messungen abgeleitet werden.

Die DE 39 38 662 C2 (EP 0 428 927 A1) beschreibt ein Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse, bei dem der Dialysat-Elektrolyttransfer jeweils bei zwei unterschiedlichen Dialysateingangskonzentrationen gemessen wird. Unter der Annahme, daß die Bluteingangskonzentration konstant ist, wird nach dem bekannten Verfahren die Dialysance dadurch bestimmt, daß die Differenz zwischen den Differenzen der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite und der Ausgangsseite des Dialysators zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung bestimmt wird, diese durch die Differenz der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite zum Zeitpunkt der ersten Messung und der zweiten Messung geteilt wird und mit dem Dialysierflüssigkeitsfluß multipliziert wird. Bei diesem Verfahren erweist sich die verhältnismäßig lange Meßzeit als nachteilig, die darauf zurückzuführen ist, daß nach dem Einstellen der Dialysierflüssigkeit auf den neuen Eingangskonzentrationswert sich am Dialysatorausgang erst ein stabiler Gleichgewichtszustand einstellen muß, bevor der neue Meßwert aufgenommen werden kann. Es dauert systembedingt einen gewissen Zeitraum, bis ein Leitfähigkeitssprung am Dialysatoreingang zu stabilen Verhältnissen am Dialysatorausgang führt.

In dem Aufsatz von Niels A. Lassen, Ole Henriksen, Per Sejrsen in Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Vol. 3, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, Part I, American Physiological Society, 1983, wird die Bolusantwort eines intrakorporalen Kreislaufs auf eine Injektion und eine anschließende Messung der Konzentration näher behandelt, wobei Fragen der Signalfaltung eine wichtige Rolle spielen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, das eine schnelle Bestimmung von Parametern der Hämodialyse während einer extrakorporalen Blutbehandlung erlaubt. Darüber hinaus liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens zu schaffen.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß mit den im Patentanspruch 1 bzw. 8 angegebenen Merkmalen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird eine physikalische oder chemische Kenngröße der Dialysierflüssigkeit, z.B. die Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit zur Bestimmung der Dialysance D, im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators verändert und die Kenngröße wird stromab des Dialysators gemessen. Die physikalische oder chemische Kenngröße sollte dabei auf physiologisch vertretbare Werte eingestellt werden. Sofern die Änderung der Kenngröße stromauf des Dialysators in ihrem zeitlichen Verlauf nicht bekannt ist, wird die Kenngröße auch stromauf des Dialysators gemessen. Zu den veränderbaren physikalischen oder chemischen Kenngrößen zählen auch die Dichte, der Brechungsindex, die Leitfähigkeit, die Temperatur oder die Dialysierflüssigkeitsrate.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann ein Parameter der Hämodialyse, z.B. die Dialysance D, auch dann bestimmt werden, wenn sich ein Gleichgewichtszustand noch nicht eingestellt hat. Daher sind nur kurze Meßzeiten erforderlich. Da es bei längeren Meßzeiten, die bei den bekannten Verfahren zur Bestimmung von hämodynamischen Parametern erforderlich sind, zu einer systematischen Veränderung der hämodynamischen Parameter während der Messung kommen kann, sind kurze Meßzeiten von Vorteil. Darüber hinaus sind mit dem erfindungsgemäßen Verfahren auch kontinuierliche Messungen möglich.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf der Bestimmung der Antwort des Dialysators auf einen Diracstoß als Eingangssignal (Stoßantwort) aus dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit

stromauf und dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße stromab des Dialysators. Der hämodynamische Parameter wird dann aus der Stoßantwort des Dialysators bestimmt.

Die Stoßantwort des Dialysators kann bei einem beliebigen zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße stromauf oder stromab des Dialysators bestimmt werden. Prinzipiell ist es aber auch möglich, die Stoßantwort mit hinreichender Genauigkeit dadurch zu bestimmen, daß bei einem genügend scharfen Eingangsimpuls am Dialysatoreingang der zeitliche Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße stromab des Dialysators gemessen wird.

In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird zur Bestimmung der Dialysance als hämodynamischer Parameter das Integral über die Stoßantwort des Dialysators bestimmt. Das Integral über die Stoßantwort wird dann mit vorbestimmten Werten verglichen, die für eine bestimmte Dialysance charakteristisch sind. Die vorbestimmten Werte können beispielsweise nach dem aus der DE 39 38 662 C2 (EP 0 428 927 A1) bekannten Verfahren ermittelt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird bei Kenntnis der Stoßantwort des Dialysators zu jedem Ausgangswert ein effektiver Meßwert errechnet, der bei einem stationären Gleichgewichtszustand am Dialysatoreingang gemessen worden wäre.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das dynamische System rechnerisch zu jedem Zeitpunkt wie das äquivalente stationäre System behandelt. Somit können die für die Bestimmung der Parameter der Hämodialyse erforderlichen Kenngrößen der Dialysierflüssigkeit auch dann ermittelt werden, wenn sich ein stationärer Zustand noch nicht eingestellt hat.

Nachfolgend werden das erfindungsgemäße Verfahren sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 ein Prinzipschaltbild der erfindungsgemäßen Vorrichtung, mit der das erfindungsgemäße Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse durchgeführt wird,

Fig. 2a ein Gaußsignal als Beispielfunktion für eine Veränderung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration und

Fig. 2b die Antwort des Dialysators auf das Gaußsignal von Fig. 2a.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse kann eine separate Baugruppe bilden. Sie kann aber auch Bestandteil einer Dialysevorrichtung sein, zumal einige Komponenten der erfindungsgemäßen Vorrichtung in den bekannten Dialysevorrichtungen bereits vorhanden sind. Nachfolgend wird die erfindungsgemäße Vorrichtung zusammen mit den wesentlichen Komponenten der Dialysevorrichtung beschrieben.

Die Dialysevorrichtung besteht im wesentlichen aus einem Dialysierflüssigkeitsteil 1 und einem extrakorporalen Blutkreislauf 2. Der extrakorporale Kreislauf umfaßt einen arteriellen Zweig 3, die Blutkammer 4 des Dialysators 5 und einen venösen Zweig 6. Im arteriellen Zweig 3 ist eine Blutpumpe 7 angeordnet, die einen bestimmten Blutfluß im extrakorporalen Kreislauf vorgibt.

Die durch eine semipermeable Membran 8 von der Blutkammer 4 getrennte Dialysierflüssigkeitskammer 9 des Dialysators ist über eine Zuführleitung 10 mit einer Dialysierflüssigkeitsquelle 11 verbunden. Eine Abführleitung 12, in die eine die Flußrate der Dialysierflüssigkeit vorgebende Dialysierflüssigkeitspumpe 13 geschaltet ist, führt in einen Abfluß 14.

In der Zuführleitung 10 und der Abführleitung 12 ist jeweils eine Meßeinrichtung 15, 16 zur Bestimmung der Ionenkonzentration der Dialysierflüssigkeit am Eingang des Dialysators 5 und der Stoffkonzentration der Dialysierflüssigkeit am Ausgang des Dialysators angeordnet. Die Meßeinrichtungen 15, 16 zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangs- und -ausgangskonzentration weisen stromauf und stromab des Dialysators 8 angeordnete Leitfähigkeitssensoren auf, die vorzugsweise die temperaturkorrigierte Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit auf der Basis der Na-Konzentration messen. Anstelle von Leitfähigkeitssensoren können auch optische Sensoren zur Messung der Dialysierflüssigkeitseingangs- bzw. -ausgangskonzentration im Dialysierflüssigkeitsweg angeordnet sein. Die Leitfähigkeitssensoren sind über Datenleitungen 17, 18 mit einer Speichereinheit 19 verbunden. Die Speichereinheit 19 empfängt die Meßwerte der Sensoren und speichert diese in zeitlicher Abfolge ab. Über eine Datenleitung 20 werden die Meßwerte einer Rechen- und Auswerteeinheit 21 zugeführt, die in einem Mikroprozessor aus den gewonnenen Daten die Parameter der Hämodialyse bestimmt. Ein derartiger Mikroprozessor ist in der Regel in einem Dialysegerät bereits vorhanden.

Zur Veränderung der Na-Konzentration der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators 5 ist eine Einrichtung 22 vorgesehen, die in Fig. 1 nur schematisch dargestellt ist. Mit der Einrichtung 22 kann der in den Dialysator fließenden Dialysierflüssigkeit ein Konzentratbolus aufgegeben werden. Der Ablauf der Messung wird von einer Steuereinheit 24 gesteuert, die über eine Signalleitung 23 mit der Einrichtung 22 zur Aufgabe eines Konzentratbolus verbunden ist.

Wenn die Bluttemperatur als hämodynamischer Parameter bestimmt werden soll, finden anstelle der Leitfähigkeitssensoren Temperatursensoren Verwendung, die im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf bzw. stromab des Dialysators 5 angeordnet sind. Die Einrichtung 22 zur Veränderung der physikalischen oder chemischen Kenngröße im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators ist in diesem Fall eine Heizeinrichtung zur Erzeugung eines Temperatursprungs.



Die Dialysierflüssigkeit durchströmt die Dialysierflüssigkeitskammer 9 mit einer durch die Drehzahl der Pumpe 13 vorgegebenen Flußrate  $Q_d$  und der mittels der Einrichtung 22 veränderbaren Eingangskonzentration  $c_{di}$ , die mittels des stromauf angeordneten Leitfähigkeitssensors 15 erfaßt wird. Die sich bei der Dialyse einstellende Ausgangskonzentration  $c_{do}$  der Dialysierflüssigkeit wird mittels des stromab angeordneten Leitfähigkeitssensors 16 erfaßt.

Zum besseren Verständnis werden die theoretischen Grundlagen des Verfahrens zu Bestimmung der Hämodialyseparameter nachfolgend im einzelnen erläutert.

Fig. 2a zeigt ein Elektrolyt-Konzentrations-Bolus an der Eingangsseite des Dialysators, der zum Zeitpunkt  $t=0$  appliziert wird. Seine Dauer ist klein gegenüber der Flußzeit der Dialysierflüssigkeit durch den Dialysator, wobei seine Grundlinie der vorgegebenen Soll-Konzentration des betrachteten Elektrolyts entspricht.

Der Konzentratbolus läßt sich durch eine Leitfähigkeitsmessung der Dialysierflüssigkeit stromauf und stromab des Dialysators nachweisen. Der am Dialysatoreingang angeordnete Leitfähigkeitssensor 15 mißt ein Flüssigkeitselement  $dV$ , das den Leitfähigkeitsimpuls trägt, als scharfen Impuls. Das Flüssigkeitselement  $dV$  gelangt dann durch das aus dem Schlauchzulauf, dem Dialysator und dem Schlauchablauf gebildete System zu dem stromab des Dialysators angeordneten Leitfähigkeitssensor 16. Das Maximum des Impulses benötigt dazu die Zeit  $t_{tot}$ , wobei der Impuls durch die unterschiedliche Laufzeit der Einzelteilchen verbreitert wird und nun die Form der in Fig. 2b dargestellten Funktion  $g(t-t_{tot})$  hat.

Für die Beziehung zwischen dem zeitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration  $c_{do}(t)$  und der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}(t)$  kann das folgende Faltungsintegral formuliert werden:

$$cdo(t) := \int_{t-t_g}^{t+t_g} cdi(t'-t_{lat}) \cdot f(t') \cdot g(t-t') dt' \quad (4)$$

In dem obigen Faltungsintegral ist  $t_g$  die Zeitspanne, die eine Impulsantwort auf der Ausgangsseite benötigt, um von ihrem Maximum unter die halbe Meßgenauigkeit abzufallen oder anzusteigen. Für die Zeit  $t_g$  gilt:

$$\frac{g(t_g)}{g(0)} \leq \frac{M}{2} \quad (5)$$

wobei M die geforderte Meßgenauigkeit ist.

Die Funktion  $f(t)$  ist ein zeitlich veränderlicher Korrekturfaktor, der den Teilchenverlust/-gewinn berücksichtigt. Unter der Annahme zeitlich konstanter Teilchenverluste oder -gewinne im Dialysator ist  $f(t)$  konstant. Für den Fall, daß es zu keinem Teilchenaustausch kommt, ist  $f(t)$  gleich 1.

Der zeitliche Verlauf der Dialysierflüssigkeitseingangs- und -ausgangskonzentration  $c_{di}(t)$  und  $c_{do}(t)$  kann durch die Leitfähigkeitssensoren stromauf und stromab des Dialysators ermittelt werden. Ebenso kann die Zeit  $t_g$  gemessen werden. Die Stoßantwort kann über jeden beliebigen Eingangsbolus und eine anschließende Laplace-Transformation entfaltet werden. Das bedeutet insbesondere, daß keine vorherige, getrennte Messung zur Bestimmung der Stoßantwort erforderlich ist. Vielmehr kann die Stoßantwort direkt aus den Meßdaten abgeleitet werden. Die Stoßantwort  $g(t)$  kann aber auch durch eine vorausgehende Messung der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration ermittelt werden, wenn auf die in den Dialysator fließende Dialysierflüssigkeit mittels der Einrichtung 22 ein sehr schmaler (idealerweise infinitesimaler) Elektrolyt-Konzentrations-Bolus aufgegeben wird.

Die Zeit  $t_{0x}$  kann über das Maximum der Korrelationsfunktion  $K$  der zeitlichen Verläufe von der Dialysierflüssigkeitseingangs- und ausgangskonzentration  $c_{di}(t)$  und  $c_{do}(t)$  bis zum Zeitpunkt  $t$  erhalten werden, wenn die Funktionen  $c_{di}(t)$  und  $c_{do}(t)$  zeitlich gegeneinander um die Zeit  $t_v$  verschoben werden, wobei sich die Korrelationsfunktion  $K(t_v)$  wie folgt berechnet.

$$K(t_v) = \frac{\int_0^t (c_{di}(t') - c_{di_{\text{mittel}}}) \cdot (c_{do}(t' + t_v) - c_{do_{\text{mittel}}}) dt'}{\sqrt{\int_0^t (c_{di}(t') - c_{di_{\text{mittel}}})^2 dt' \cdot \int_0^t (c_{do}(t' + t_v) - c_{do_{\text{mittel}}})^2 dt'}} \quad (6)$$

wobei  $c_{di_{\text{mittel}}}$  der Mittelwert aus allen  $c_{di}$  und  $c_{do_{\text{mittel}}}$  der Mittelwert aus allen  $c_{do}$  ist.

Die Stoßantwort  $g(t)$  stellt den Kern des Faltungsintegrals (4) dar und kann daher als Wichtungsfunktion aufgefaßt werden, die angibt, welchen Anteil an der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration  $c_{do}(t)$  zum Zeitpunkt  $t$  ein bestimmter Wert der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}(t' - t_{0x})$  zum Zeitpunkt  $t' - t_{0x}$  besitzt, wobei  $t'$  im Bereich von  $(t - t_g, t + t_g)$  liegt. Diese Wichtung erlaubt es, jederzeit die zu einer bestimmten Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration gehörige Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration zu ermitteln und entsprechend gewichtet zu einer äquivalenten Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration umzurechnen, die geherrscht haben müßte, wenn das System stationär gewesen wäre.

Die einem stationären Zustand entsprechende Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di_{\text{stat}}}(t)$  ergibt sich zu

$$c_{di_{\text{stat}}}(t) = \int_{t-t_g}^{t+t_g} c_{di}(t' - t_{0x}) g(t - t') dt' \quad (7)$$

Bei einem ersten Ausführungsbeispiel der unter Bezugnahme auf Fig. 1 beschriebenen Vorrichtung zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse, insbesondere der Dialysance D, wird der Meßablauf von der Steuereinheit wie folgt vorgegeben.

Die Steuereinheit 24 sendet ein Steuersignal an die Einrichtung 22 zur Veränderung der Dialysierflüssigkeitskonzentration, die daraufhin einen Konzentratbolus stromauf des Dialysators 5 erzeugt. Der zeitliche Verlauf der Änderung der Dialysierflüssigkeitseingangs- und ausgangskonzentration  $c_{di}$ ,  $c_{do}$  wird mittels der Leitfähigkeitssensoren 15, 16 erfaßt, deren Meßwerte in der Speichereinheit 19 abgelegt werden. In der Rechen- und Auswerteeinheit 21 werden die durch eine Folge von diskreten Meßwerten dargestellten Eingangs- und Ausgangssignale analysiert, wobei  $t_{tot}$  und  $t_g$  nach den obigen Gleichungen berechnet werden. Aus der in einer vorausgehenden Messung ermittelten oder vorgegebenen Stoßantwort des Dialysators und den Werten der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}$  werden nach Gleichung (7) die einem stationären Zustand entsprechenden Werte der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di_{stat}}(t_1)$  und  $c_{di_{stat}}(t_2)$  ermittelt. Die Dialysance wird dann in der Recheneinheit nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$D = Q_d \frac{(c_{di_{stat}}(t_1) - c_{do}(t_1)) - (c_{di_{stat}}(t_2) - c_{do}(t_2))}{c_{di_{stat}}(t_1) - c_{di_{stat}}(t_2)} \quad (8)$$

Bei einem zweiten Ausführungsbeispiel der unter Bezugnahme auf Figur 1 beschriebenen Vorrichtung wird aus dem zeitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}(t)$  und dem zeitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration  $c_{do}(t)$  in der Rechen- und Auswerteeinheit 21 die Stoßantwort des Dialysators 5 durch eine Laplace-Transformation berechnet. Anschließend wird in der Rechen- und Auswerteeinheit das Integral über die Stoßantwort des Dialysators berechnet. Hierzu verfügt die Auswert- und Recheneinheit

über einen Integrator. Die Auswert- und Recheneinheit umfaßt darüber hinaus einen Speicher, in dem eine (vorher kalibrierte) Zuordnungstabelle abgelegt ist. Die Tabelle ordnet für verschiedene Dialysierflüssigkeitsflußraten  $Q_d$  verschiedenen Werten des Integrals über die Stoßantwort des Dialysators eine bestimmte Dialysance zu. Die Stoßantwort  $T(t, t')$  des Dialysators wird in Gleichung (4) durch das Produkt  $f(t')g(t-t')$  wiedergegeben. Die Rechen- und Auswerteinheit 21 vergleicht das Integral über die aus der Dialysierflüssigkeitseingangs- und Ausgangskonzentration berechneten Stoßantwort des Dialysators mit den im Speicher abgelegten Werten und bestimmt dann die Dialysance des Dialysators.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann nicht nur die Dialysance ermittelt werden, sondern es ist auch möglich, weitere Parameter der Hämodialyse, z.B. die Bluteingangskonzentration, der effektive Blutwasserfluß und der Hämatokrit in einer kontinuierlichen Messung während der Dialyse zu bestimmen. Die Vorteile, die sich aus der Berechnung einer Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration, die einem stationären Zustand entspricht, ergeben, kommen bei allen Meßverfahren zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse zum tragen, bei denen physikalische oder chemische Kenngrößen, z.B. die Stoffkonzentration der Dialysierflüssigkeit, im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf und stromab des Dialysators gemessen werden.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung von Parametern der Hämodialyse während einer extrakorporalen Blutbehandlung, bei der das zu behandelnde Blut in einem extrakorporalen Kreislauf die Blutkammer eines durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators durchströmt und Dialysierflüssigkeit in einem Dialysierflüssigkeitsweg die Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators durchströmt, mit folgenden Verfahrensschritten:
  - eine physikalische oder chemische Kenngröße  $c_{di}$  der Dialysierflüssigkeit wird im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators verändert und die physikalische oder chemische Kenngröße  $c_{do}$  der Dialysierflüssigkeit wird stromab des Dialysators gemessen und
  - aus der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf und stromab des Dialysators wird der Parameter der Hämodialyse bestimmt,wobei der zeitliche Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators ein Eingangssignal des Dialysators und der zeitliche Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators die Antwort des Dialysators auf das Eingangssignal beschreibt,  
  
dadurch gekennzeichnet,  
  
daß aus dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf und dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators die

Antwort des Dialysators auf einen Diracstoß als Eingangssignal (Stoßantwort) bestimmt wird und die Stoßantwort des Dialysators zur Bestimmung der Parameter der Hämodialyse herangezogen wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Integral über die Stoßantwort des Dialysators bestimmt wird und daß zur Bestimmung der Dialysance als hämodynamischer Parameter das Integral über die Stoßantwort mit vorbestimmten Werten verglichen wird, die für eine bestimmte Dialysance charakteristisch sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß aus der Stoßantwort des Dialysators und den Werten der physikalischen oder chemischen Kenngröße  $c_{di}$  der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators die einem stationären Zustand entsprechenden Werte  $c_{di, \text{stat}}$  der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators ermittelt werden, und aus den einem stationären Zustand entsprechenden Werten der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit der Parameter der Hämodialyse bestimmt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die physikalische oder chemische Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf bzw. stromab des Dialysators die Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators (Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}$ ) bzw. stromab des Dialysators (Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration  $c_{do}$ ) ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Bestimmung der Stoffkonzentration die Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit gemessen wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}$  in einem vorgegebenen

Zeitintervall verändert wird und daß zur Bestimmung der Dialysance D als Parameter der Dialyse die Differenz zwischen den Differenzen der einem stationären Zustand entsprechenden Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $cdi_{stat}$  und der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration  $cdo$  zum Zeitpunkt einer ersten und einer nachfolgenden zweiten Messung bestimmt wird, durch die Differenz der einem stationären Zustand entsprechenden Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration zum Zeitpunkt der ersten Messung und der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration zum Zeitpunkt der zweiten Messung geteilt wird und mit dem Dialysierflüssigkeitsfluß  $Q_d$  multipliziert wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die einem stationären Zustand entsprechenden Werte der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration aus der Stoßantwort des Dialysators und den Werten der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators nach der Beziehung

$$cdi_{stat}(t) = \int_{t-t_g}^{t+t_g} cdi(t'-t_{tot}) g(t-t') dt' \quad (7)$$

bestimmt werden, wobei  $t_{tot}$  die mittlere Laufzeit des Eingangsimpulses zwischen dem Dialysatoreingang und dem Dialysatorausgang ist.

8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Verbindung mit einer Blutbehandlungsvorrichtung, bei der das zu behandelnde Blut in einem extrakorporalen Kreislauf die Blutkammer (4) eines durch eine semipermeable Membran (8) in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators (5) durchströmt und Dialysierflüssigkeit in einem Dialysierflüssigkeitsweg die Dialysierflüssigkeitskammer (9) des Dialysators (5) durchströmt, wobei in den



extrakorporalen Kreislauf eine Blutpumpe (7) und in den Dialysierflüssigkeitsweg eine Dialysierflüssigkeitspumpe (13) geschaltet ist, mit

einer Einrichtung (22) zum Verändern der physikalischen oder chemischen Kenngröße cdi der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators (5) in einem vorgegebenen Zeitintervall,

einer Meßeinrichtung (16) zur Erfassung der physikalischen oder chemischen Kenngröße cdo der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromab des Dialysators (5),

einer Speichereinheit (19), die derart ausgebildet ist, daß die gemessenen Werte der physikalischen oder chemischen Kenngröße cdo der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators (5) in zeitlicher Abfolge abspeicherbar sind und

einer Rechen- und Auswerteeinheit (21), die derart ausgebildet ist, daß aus der Kenngröße cdi und der Kenngröße cdo der Parameter der Hämodialyse bestimmbar ist,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Rechen- und Auswerteeinheit (21) derart ausgebildet ist, daß aus dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromauf und dem zeitlichen Verlauf der physikalischen oder chemischen Kenngröße der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators (5) die Antwort des Dialysators auf einen Diracstoß als Eingangssignal (Stoßantwort) bestimmbar ist und der Parameter der Hämodialyse aus der Stoßantwort des Dialysators ermittelt wird.

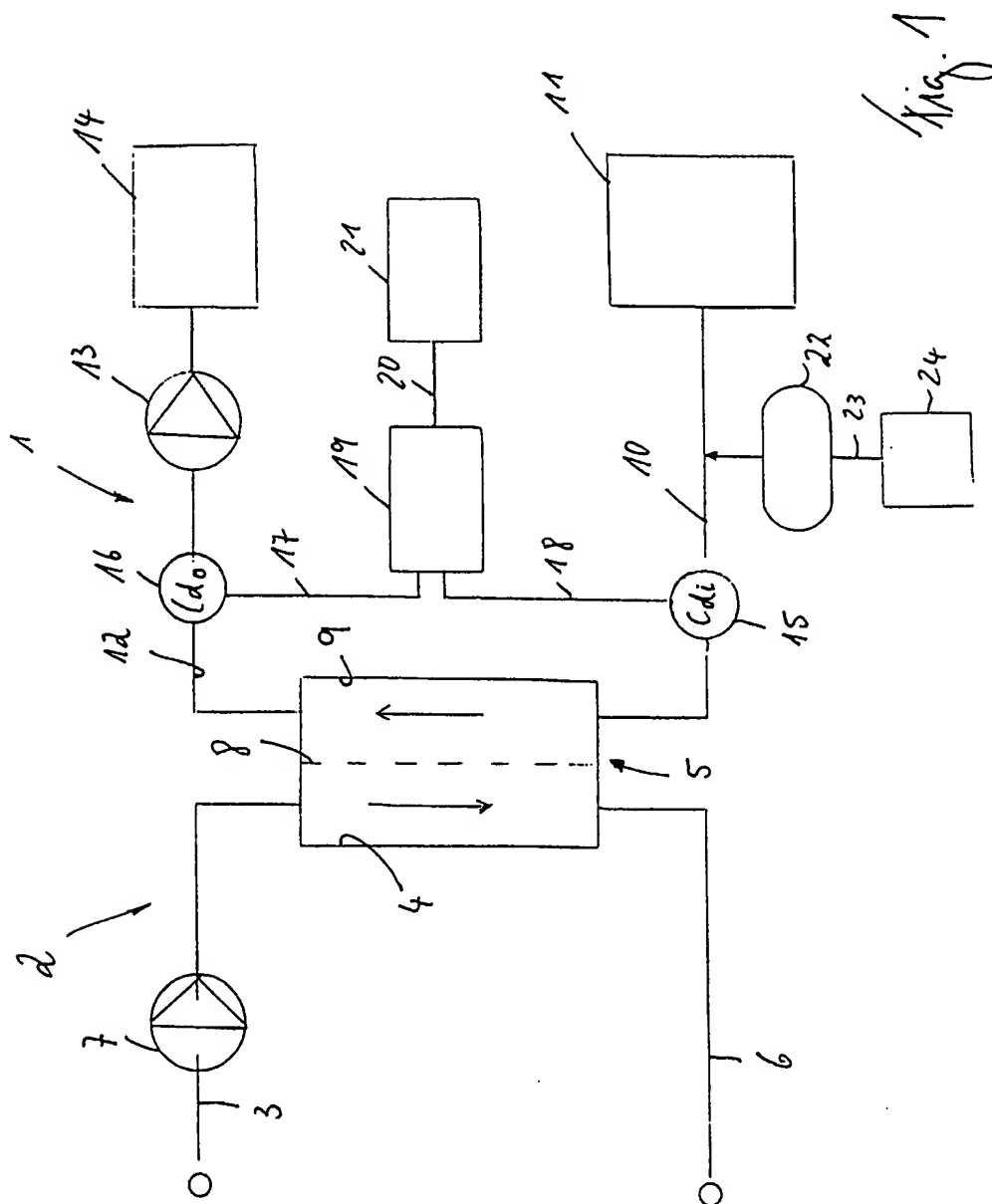
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Rechen- und Auswerteeinheit (21) einen Integrator zur Bestimmung des Integrals über die

Stoßantwort des Dialysators und einen Speicher umfaßt, in dem vorbestimmte Werte abgelegt sind, die für eine bestimmte Dialysance charakteristisch sind und daß die Rechen- und Auswerteinheit derart ausgebildet ist, daß durch den Vergleich des Integrals über die Stoßantwort mit den im Speicher abgelegten Werten die Dialysance als der hämodynamische Parameter bestimmbar ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß aus der Stoßantwort des Dialysators (5) und den Werten der physikalischen oder chemischen Kenngröße  $c_{di}$  der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators die einem stationären Zustand entsprechenden Werte der physikalischen oder chemischen Kenngröße  $c_{di,stat}$  der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators bestimmbar sind und der Parameter der Hämodialyse aus den einem stationären Zustand entsprechenden Werten der Kenngröße  $c_{di,stat}$  und den abgespeicherten Werten der physikalischen oder chemischen Kenngröße  $c_{do}$  der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators ermittelt wird.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Einrichtung (22) zum Verändern der physikalischen oder chemischen Kenngröße als eine Einrichtung zum Verändern der Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit stromauf des Dialysators (Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration  $c_{di}$ ) oder der Temperatur der Dialysierflüssigkeit und die Meßeinrichtung (16) zur Erfassung der physikalischen oder chemischen Kenngröße als eine Meßeinrichtung zur Erfassung der Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators (Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration  $c_{do}$ ) oder der Temperatur der Dialysierflüssigkeit ausgebildet sind.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßeinrichtung (16) zur Erfassung der physikalischen oder chemischen Eigenschaft einen im Dialysierflüssigkeitsweg stromab des Dialysators angeordneten Leitfähigkeitssensor oder optischen Sensor zur Bestimmung der

Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration oder einen Temperatursensor zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitstemperatur aufweist.

1/2



2/2

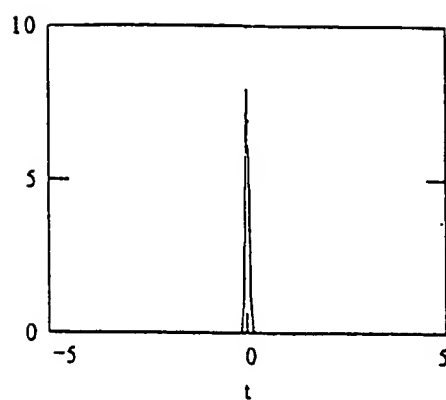


Fig. 2a

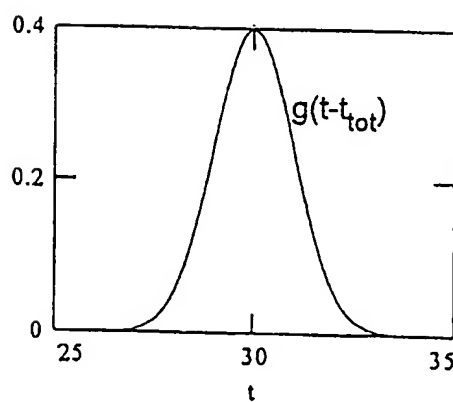


Fig. 2b

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/00326

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61M1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 291 421 A (HOSPAL IND) 17 November 1988 see abstract; figures 1,3 see column 3, line 8 - line 35 see column 4, line 13 - column 5, line 35 see column 6, line 25 - column 7, line 2 ---	1,8
A	EP 0 547 025 A (GAMBRO AB) 16 June 1993 see abstract; figures see column 5, line 4 - column 7, line 21 ---	1,8
A	EP 0 528 437 A (BRAUN MELSUNGEN AG) 24 February 1993 see abstract; figures see column 3, line 5 - column 4, line 4 see column 6, line 11 - line 39 ---	1,8
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 1998

Date of mailing of the international search report

02/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zeinstra, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Jnal Application No

PCT/EP 98/00326

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 428 927 A (FRESENIUS AG) 29 May 1991 cited in the application see abstract see page 3, line 15 - page 5, line 22 ----	1,8
A	EP 0 658 352 A (HOSPAL AG) 21 June 1995 see abstract; figures see page 3, line 42 - page 4, line 56 ----	1,8
A	EP 0 532 433 A (HOSPAL IND) 17 March 1993 see abstract; claims 1,12 -----	1,8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/EP 98/00326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0291421 A	17-11-1988	FR 2615289 A	18-11-1988
		JP 1052473 A	28-02-1989
		US 4923613 A	08-05-1990
EP 0547025 A	16-06-1993	SE 465404 B	09-09-1991
		DE 68916561 D	11-08-1994
		DE 68916561 T	27-10-1994
		DE 68926686 D	18-07-1996
		DE 68926686 T	23-01-1997
		EP 0330892 A	06-09-1989
		ES 2055750 T	01-09-1994
		ES 2089592 T	01-10-1996
		JP 1270873 A	30-10-1989
		SE 8800757 A	04-09-1989
		US 5024756 A	18-06-1991
EP 0528437 A	24-02-1993	DE 4127675 A	25-02-1993
EP 0428927 A	29-05-1991	DE 3938662 A	18-07-1991
		DE 59009204 D	13-07-1995
		ES 2072349 T	16-07-1995
		JP 3173569 A	26-07-1991
EP 0658352 A	21-06-1995	US 5100554 A	31-03-1992
		FR 2713936 A	23-06-1995
		FR 2713937 A	23-06-1995
		CA 2138354 A	18-06-1995
		DE 69406253 D	20-11-1997
		DE 69406253 T	09-04-1998
		ES 2109643 T	16-01-1998
EP 0532433 A	17-03-1993	US 5567320 A	22-10-1996
		FR 2680976 A	12-03-1993
		AT 124272 T	15-07-1995
		DE 69203184 D	03-08-1995
		DE 69203184 T	18-01-1996
		ES 2076725 T	01-11-1995
		US 5744031 A	28-04-1998



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00326

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61M/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 291 421 A (HOSPAL IND) 17. November 1988 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1,3 siehe Spalte 3, Zeile 8 - Zeile 35 siehe Spalte 4, Zeile 13 - Spalte 5, Zeile 35 siehe Spalte 6, Zeile 25 - Spalte 7, Zeile 2 ---	1,8
A	EP 0 547 025 A (GAMBRO AB) 16. Juni 1993 siehe Zusammenfassung; Abbildungen siehe Spalte 5, Zeile 4 - Spalte 7, Zeile 21 --- -/--	1,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Mai 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/06/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Zeinsträ, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00326

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 528 437 A (BRAUN MELSUNGEN AG) 24.Februar 1993 siehe Zusammenfassung; Abbildungen siehe Spalte 3, Zeile 5 - Spalte 4, Zeile 4 siehe Spalte 6, Zeile 11 - Zeile 39 ---	1,8
A	EP 0 428 927 A (FRESENIUS AG) 29.Mai 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 3, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 22 ---	1,8
A	EP 0 658 352 A (HOSPAL AG) 21.Juni 1995 siehe Zusammenfassung; Abbildungen siehe Seite 3, Zeile 42 - Seite 4, Zeile 56 ---	1,8
A	EP 0 532 433 A (HOSPAL IND) 17.März 1993 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,12 -----	1,8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00326

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0291421 A	17-11-1988	FR 2615289 A	18-11-1988
		JP 1052473 A	28-02-1989
		US 4923613 A	08-05-1990
EP 0547025 A	16-06-1993	SE 465404 B	09-09-1991
		DE 68916561 D	11-08-1994
		DE 68916561 T	27-10-1994
		DE 68926686 D	18-07-1996
		DE 68926686 T	23-01-1997
		EP 0330892 A	06-09-1989
		ES 2055750 T	01-09-1994
		ES 2089592 T	01-10-1996
		JP 1270873 A	30-10-1989
		SE 8800757 A	04-09-1989
		US 5024756 A	18-06-1991
EP 0528437 A	24-02-1993	DE 4127675 A	25-02-1993
EP 0428927 A	29-05-1991	DE 3938662 A	18-07-1991
		DE 59009204 D	13-07-1995
		ES 2072349 T	16-07-1995
		JP 3173569 A	26-07-1991
EP 0658352 A	21-06-1995	US 5100554 A	31-03-1992
		FR 2713936 A	23-06-1995
		FR 2713937 A	23-06-1995
		CA 2138354 A	18-06-1995
		DE 69406253 D	20-11-1997
		DE 69406253 T	09-04-1998
		ES 2109643 T	16-01-1998
EP 0532433 A	17-03-1993	US 5567320 A	22-10-1996
		FR 2680976 A	12-03-1993
		AT 124272 T	15-07-1995
		DE 69203184 D	03-08-1995
		DE 69203184 T	18-01-1996
		ES 2076725 T	01-11-1995
		US 5744031 A	28-04-1998